

ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ И ДИСПЕПСИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Семёнова О.В., Народицкая Ю.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Введение. Межклеточные взаимодействия регулируют цитокины, они не включены в алгоритм обследования какого-либо конкретного органа, однако, дают ценную информацию о реакции регуляторных механизмов при различных заболеваниях [1]. Ответ цитокинов в ассоциации с клиническими симптомами представляет особый научный и практический интерес для уточнения патогенеза формирования симптомов и своевременной коррекции схем лечения. Диспепсические симптомы (чувство тошноты, ощущение изжоги и горечи, акт рвоты) выявляются у здоровых лиц, при заболеваниях верхних и нижних отделов пищеварительного тракта, желчевыводящих путей, печени, других заболеваниях. Следует полагать, что существует общий механизм формирования симптомов, изучение которого на любых моделях, несомненно, актуально.

Цель. Сопоставление ответа цитокинов с чувством тошноты, изжоги и горечи, актом рвоты на модели заболеваний билиарного тракта у детей для уточнения патогенеза формирования симптомов, используемых при оценке состояния больного в клинической практике.

Материал и методы. Обследовано 32 ребёнка в возрасте от 5 до 14 лет (мальчиков 14, девочек 18). Из них 10 детей с дисфункцией билиарного тракта (дисфункция желчного пузыря, протоков, сфинктера Одди) и 22 больных холециститом. Все дети обследованы по общепринятому алгоритму, диагноз устанавливали, придерживаясь разработанных рекомендаций [2].

Методом опроса уточняли клинические симптомы, которые беспокоили на протяжении более трёх месяцев. Тошноту выявляли, как безболезненное субъективное ощущение, ассоциируемое с застоем пищевого химуса в желудке, предшествующее рвоте. Изжогой считали ощущение жжения за грудиной, ассоциируемое с забросом кислого содержимого из желудка в пищевод. Горечь учитывали, как появление горького вкуса, ассоциируемого с забросом химуса в пищевод и ротовую полость. Изжогу и горечь у детей различать трудно, горечь не включена в МКБ-X [3], в отличие от тошноты, изжоги и рвоты, однако известно, что горький вкус во рту появляется при раздражении сосочков у корня языка при рефлюксе. Под горечью в клинической практике подразумевают заброс желчи в пищевод и щелочной рефлюкс. Так как pH-метрия в настоящем исследовании не проводилась, то симптомы «изжога» и «горечь» оценивались вместе. Рвоту отмечали при энергичной экспульсии содержимого через рот. Результаты опроса фиксировали по наиболее выраженному нарушению транзита.

Концентрацию цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа стандартными наборами реагентов ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). При выборе цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6) учитывали их гормоноподобный эффект, активацию: ИЛ-1 β всей системы цитокинов, гипоталамо-гипофизарной области, ИЛ-2-пролиферации лимфоцитов, ИЛ-4-гуморального ответа, ИЛ-6-синтеза белков острой фазы воспаления, гипоталамо-гипофизарной области. Известно, что ИЛ-6 также влияет на метаболизм, ингибирует синтез гликогена, увеличивает концентрацию глюкозы и холестерина в крови, липопротеинов низкой плотности, уменьшает концентрацию липопротеинов высокой плотности, способствует синтезу инсулина и катехоламинов, изменяя функции различных клеток.

В компьютерную базу данных включили 32 пациента, по пяти признакам: концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 в крови и диспепсические симптомы в порядковом выражении -1(отсутствуют), 2- (тошнота), 3 (изжога и горечь), 4 (рвота). Ассоциацию между признаками оценивали в ППП STATISTICA, модуль «Непараметрические статистики» (Nonparametrics/Distrib), процедура «Корреляции (Спирмена, тау Кендалла, гамма- Correlation Spearman, Kendall tau, gamma)». В программе Microsoft XL и ППП STATISTICA, модуль «Множественная регрессия-Linear Regression» изучали графики и уравнения регрессии, при $p < 0.05$ для коэффициентов корреляции, регрессию считали адекватной. По весовым коэффициентам «b» в линейной аппроксимации ($Y = a + bx$) оценивали силу влияния концентрации каждого цитокина на появление симптомов. Пороговую концентрацию цитокинов находили визуально и при сравнении частот качественных бинарных признаков в таблицах 2×2 по точному критерию Фишера (ϕ – двусторонний тест). Что удобно для небольших выборок и по критерию χ^2 с поправкой Йетса (при абсолютных частотах менее 10). Для этого применили модуль «Непараметрические статистики – Nonparametrics/Distrib», подмодуль «Таблицы 2×2 хи/V/фи, Макнемара, точный критерий Фишера- 2×2 Tables XI/VI/Phil, McNemar, Fisher exact». Классический критерий χ^2 -Пирсона не рассчитывали в связи с небольшой выборкой. В качестве дополнения, изучали непараметрический критерий по Ван-дер-Вердену (X_v) для малых выборок, если X_v превышал табличное значение (X_t), то группы относили к разным генеральным совокупностям. Концентрацию цитокинов выражали в виде медианы (Me) и 95% доверительного интервала для неё (ДИ): Me [95% ДИ] [4.5].

Результаты и обсуждение. Установлена ассоциация симптомов рефлюкса в пищевод с ИЛ-1 β ($p<0,05$), так как для коэффициентов R_s , R_k , R_g , $p<0,05$. Пороговое значение концентрации ИЛ-1 β составляет 28 пг/мл, при низкой концентрации ИЛ-1 β 18[12-27] пг/мл симптомы рефлюкса выявляются у 2 из 11 детей, при высокой концентрации 98 [28-1700] пг/мл у 15 из 21 ребенка, различия статистически значимы, так как $\chi^2_{\text{Фейст}}=6,22$ при $p=0,0126$, $p_{\text{Ф}}=0,0080$. по критерию Ван-дер-Вердена $X_v=7,29$ при $X_t=4,88$, то есть $X_v>X_t$. Следовательно, ассоциация симптомов с ИЛ-1 β доказывается по всем критериям ($p<0,05$). При тошноте концентрация ИЛ-1 β минимальна (21[16-38] пг/мл), при изжоге не отличается от концентрации при горечи и превышает значения при тошноте, составляя 137[28-800] пг/мл, при рвоте концентрация ИЛ-1 β максимальна (200[12-1700] пг/мл).

Весовые коэффициенты «в» для ИЛ-1 β ИЛ-2:ИЛ-4:ИЛ-6 составили: при тошноте 5,1:29,2:42,7:9,8, при изжоге и горечи 129,4:21,3: 19,6:16,6, при рвоте 357,5:36,4:65,9:4,5. Следовательно, чувство тошноты формируется с участием (в порядке убывания) ИЛ-4, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-1 β . Ощущению изжоги и горечи способствует ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4. ИЛ-6, действие ИЛ-6 максимально, а ИЛ-2 и ИЛ-4 минимально по сравнению с их действием при других симптомах. Рвота выявляется при участии ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-2, ИЛ-6. действие ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-2 максимально, а ИЛ-6 минимально по сравнению с их действием при других симптомах.

Выводы. Таким образом, диспепсические симптомы у детей с заболеваниями билиарного тракта формируются в соответствии с профилем цитокинов, появление симптомов согласуется с активацией различных клеток (лимфоцитов, макрофагов, гранулоцитов, тучных клеток, эндотелия и эпителия, других клеток), при участии которых происходит синтез цитокинов и ответ клеток-мишеней. Нарушение транзита по гастроинтестинальному тракту с чувством тошноты появляется при наиболее выраженном влиянии ИЛ-4. антиперистальтике с симптомами рефлюкса в пищевод и ротовую полость способствует ИЛ-1 β , влияние которого наиболее выражено при рвоте. ИЛ-2 характеризует участие иммунных клеток в формировании диспепсических симптомов. ИЛ-6 в крови сохраняется длительно, в отличие от других цитокинов, и поддерживает активность клеток, способствующих антиперистальтике.

Литература:

- 1.Новиков, Д. К. Цитокины и интерлейкины Д. К. Новиков // Медицинская иммунология. – М. Высшая школа, 2005. – С. 27-33
- 2.Рабочий протокол диагностики и лечения функциональных заболеваний органов пищеварения у детей. Итоги X конгресса детских гастроэнтерологов России // РМЖ – 2003. – Т.11, № 13. – С. 757 –767
- 3.Симптомы и признаки, относящиеся к системе пищеварения и брюшной полости (R10-R19) // МКБ и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр МКБ-X. Краткий вариант. – Мн : ООО «Асар», 2001 - С.143
- 4.Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва – М : Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
- 5.Славин, М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М. Б. Славин. – М : Медицина. – 1989. – 304 с.